

На правах рукописи

АНИКЕЕВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСЕНСОРНЫХ И МИКРОСОСУДИСТЫХ
НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И
ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина)

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

Доктор медицинских наук, профессор

Смирнова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нервных болезней, ГБОУ
ВПО Саратовский государственный медицинский
университет имени В.И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, г. Саратов

Шоломов Илья Иванович

Кандидат медицинских наук, врач невролог,
ГБУЗ ПК «ГКБ№1», г. Пермь

Красилова Елена Анатольевна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск)

Защита диссертации состоится 27 июня 2016 года в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, с авторефератом на сайтах www.psmu.ru и vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ____ » ____ мая ____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Эндокринологическая патология зачастую связана с различными неврологическими нарушениями (Шоломов И.И., 2013). В структуре неврологических осложнений сахарного диабета диабетическая полинейропатия занимает первое место. Около 70% поражений периферической нервной системы приходится именно на симметричную диабетическую полинейропатию (Poncelet A.N., 2010; Аметов А.С. 2012; Каракулова Ю.В., Красилова Е.А., 2014). В развитии диабетической нейропатии гипергликемия признана ключевым условием (Строков И.А., 2009). Между тем, есть сообщения, что диабетическая полинейропатия, как и другие осложнения, может развиваться не только при диабете, но и уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе (Hoffman-Snyder C. et al., 2006).

Следует отметить, что у половины больных диабетическая полинейропатия протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном инструментальном обследовании. Сенсомоторная нейропатия часто сопровождается автономной дисфункцией многих органов, и прежде всего, сердца. В связи с этим полинейропатию рассматривают не только, как показатель высокого риска развития синдрома диабетической стопы, но и смертности в целом (Бельская Г.Н., 2011).

Ранние нейропатические изменения связаны с повреждением тонких немиелинизированных А-дельта и С-волокон чувствительных нервов. Эти изменения проявляются в затруднении восприятия температурной чувствительности, а также в увеличении болевого порога (Курумчина О.Б. и соавт., 2008). Согласно последним рекомендациям отечественных и международных экспертов (Petropoulos I.N., Alam U., Fadavi H., Marshall A., et al, 2014; Дедов И.И., Мельниченко Г.А. 2015), клинические шкалы диабетической полинейропатии дают ложноотрицательные результаты при обследовании пациентов на доклинической стадии диабетической полинейропатии, так как являются менее чувствительными, нежели инструментальные методы обследования. Для оценки дисфункции тонких волокон предложена методика количественного сенсорного тестирования (QST) с использованием компьютерного устройства - TSA-II. Данная методика апробирована на популяции больных сахарным диабетом 1 типа (Ziegler D., Behler M., 2015).

Эндотелиальная дисфункция является проявлением атеросклероза, гипертонии, инсулинрезистентности и других факторов кардиоваскулярного риска (Кушнаренко Н.Н. и соавт, 2013; Perticone M., et al, 2016). Изменения мелких сосудов у больных диабетом характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламенина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и

низким синтезом АТФ (Чазова И. Е., 2003; Мухамедова Н. Х., 2015).

Для предупреждения происходящего процесса дегенерации нерва и замедления прогрессирования полинейропатии актуальным является нормализация гликемии и самоконтроль, а также назначение патогенетической терапии. В широкомасштабных многоцентровых клинических доказательных исследованиях доказана безопасность и эффективность у больных с клинической стадией дистальной полинейропатии пероральных форм альфа-липоевой кислоты (Ziegler D. et al., 1999; Строков И.А., Баринов А.Н. и соавт., 2009; ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATANI). Влияние отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) на процессы восстановления чувствительности и метаболические показатели не изучались.

Таким образом, выраженность диабетической полинейропатии у больных с различными нарушениями углеводного обмена малоизучена. Применение методики количественного сенсорного тестирования является простым способом диагностики и мониторинга изменений чувствительности у больных и у пациентов с доклинической диабетической полинейропатией ранее не применялся. Все выше перечисленное и обуславливает актуальность проблемы.

Степень разработанности проблемы

Проблема ранней диагностики диабетической полинейропатии активно изучается в последние годы. Распространенность этого состояния представляется более высокой, чем реальная выявляемость, что подтверждается наличием полинейропатии при манифесте сахарного диабета (Сунцов Ю.И., 2011, Петунина Н.А. и соавт., 2011). Однако, предлагаемые методики: конфокальная биомикроскопия роговицы, оптическая когерентная томография глаза, требуют дополнительного дорогостоящего оборудования и обучения персонала (Цыренжапова Р.Б. и соавт., 2013).

Методика QST позволяет дифференцировать поражения тонких волокон и диагностировать доклинические изменения чувствительности при гипергликемии на начальных этапах (Dyck P.J. et al, 2000, 2003).

Благодаря активному изучению эндотелиальной дисфункции, были представлены данные о взаимосвязи диабетической полинейропатии и микрососудистых нарушений при гипергликемии (Занозина О.В. 2010, Смирнова Е.Н. и соавт. 2011, 2013). Сочетанные нарушения установлены у больных сахарным диабетом, в связи с чем, выявление их на доклинической стадии полинейропатии могут иметь благоприятное прогностическое значение. Дисфункция эндотелия диагностируется при помощи биохимических маркеров (эндотелин-1, фактор Виллебранда и т.д.) или при исследовании микроциркуляции. С помощью метода вейвлет-анализа колебаний кожной температуры установлено нарушение вазодилатации при сахарном диабете и метаболическом синдроме (Подтаев С.Ю., Смирнова Е.Н. 2009).

Применение альфа-липоевой кислоты на доклинической стадии диабетической полинейропатии не изучено. Однако, учитывая патогенетическое действие препарата, можно предположить не только улучшение чувствительности, но и полное ее восстановление.

Изучение особенностей нарушения чувствительности на доклинической стадии диабетической полинейропатии у больных с различными видами нарушений углеводного обмена и эффект отечественного препарата альфа липоевой кислоты поможет уточнить патогенетические связи гипергликемии с чувствительными и микрососудистыми нарушениями

Цель исследования.

Выявить нейросенсорные и микрососудистые особенности доклинической стадии диабетической полинейропатии при различных нарушениях углеводного обмена и оценить эффективность применения отечественного препарата альфа-липоевой кислоты.

Задачи исследования

1. Выявить с помощью нейросенсорного исследования и описать особенности доклинической стадии полинейропатии у больных с различными нарушениями углеводного обмена.

2. Оценить корреляционные взаимоотношения между характеристиками поверхностной чувствительности и метаболическими параметрами у пациентов на доклинической стадии диабетической полинейропатии.

3. Сопоставить показатели поверхностной чувствительности и эндотелиальной функции у больных с гипергликемией.

4. Оценить на фоне комплексной терапии эффективность применения отечественного препарата альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической полинейропатией.

Научная новизна

Впервые у больных с различными видами нарушений углеводного обмена проведено обследование с помощью количественного сенсорного тестирования и выявлены доклинические отклонения в параметрах поверхностной чувствительности. Тяжесть определяемых нарушений ассоциирована с выраженностью обменных расстройств.

Получен патент на изобретение: способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517 от 20.12.2013). Расчет предложенного температурного коэффициента стопы у пациентов с гипергликемией позволяет оценить степень снижения температурной чувствительности.

Впервые показано, что у пациентов с доклинической стадией диабетической полинейропатии порог восприятия тепловой и холодной чувствительности нарушен. Пациенты с сахарным диабетом ощущают тепло на том уровне, где здоровые лица воспринимают боль, индуцированную

теплом. Температура порога возникновения боли, индуцированной холодом, у здоровых лиц соответствует лишь порогу возникновения холодового ощущения у больных сахарным диабетом 2 типа.

У больных с нарушением толерантности к глюкозе значения порога возникновения боли, индуцированной теплом, близки к параметрам, полученным у больных сахарным диабетом 2 типа, в то время, как значения порога возникновения боли, индуцированной холодом, и аналогичны показателям здоровых лиц.

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе возникает вследствие изменения процесса вазодилатации и ассоциирована с метаболическими расстройствами и нарушением восприятия тепла (исследование поддержано ГРАНТОМ РФ 14-15-00809).

Включение в комплексную терапию отечественного препарата альфа-липоевой кислоты в течение 3 месяцев у пациентов с доклинической стадией диабетической полинейропатии, привело к значительному улучшению температурной чувствительности вплоть до ее полного восстановления у каждого четвертого пациента с сахарным диабетом и у половины больных с нарушением толерантности к глюкозе.

Практическая значимость

Подтверждена возможность использования у больных с различными нарушениями углеводного обмена методики количественного сенсорного тестирования для выявления доклинических нарушений диабетической полинейропатии и их мониторинга.

Получен патент на изобретение: способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517 от 20.12.2013). Для диагностики выраженности диабетической полинейропатии нижних конечностей предложен расчетный температурный коэффициент стопы, его значение более 2 баллов свидетельствует о появлении начальных изменений.

Показано положительное влияние комплексной терапии с включением отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) у больных с гипергликемией на показатели температурной чувствительности и метаболические параметры.

Установлены предикторы перехода нарушения толерантности к глюкозе в сахарный диабет 2 типа: значения температурного коэффициента стопы, гликированного гемоглобина, уровень С-реактивного белка, индексы атерогенности и инсулинрезистентности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выраженность доклинических нейросенсорных нарушений у пациентов с диабетической полинейропатией связана со степенью метаболических расстройств.

2. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе установлена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и нейросенсорными отклонениями.

3. Применение комплексной патогенетической терапии с включением отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) улучшает нейросенсорный и метаболический статус у пациентов с диабетической полинейропатией.

Личный вклад автора в исследование

Основной вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, клиническом обследовании и наблюдении за больными, проведении количественного сенсорного тестирования для оценки невропатических нарушений. Выполнена статистическая обработка результатов, подготовка публикаций по теме диссертации. Получен патент - способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517, 20.12.2013).

Реализация результатов исследования

Работа выполнена на кафедрах неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ и в лечебно-диагностическом отделении ЗАО медицинского центра «Философия красоты и здоровья» г. Перми. Основные результаты работы внедрены в практику врачей лечебно-диагностического отделения медицинского центра «Философия красоты и здоровья» г. Перми, а также включены в процесс обучения клинических ординаторов и врачей неврологов и эндокринологов на кафедрах неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ. Получен патент - способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517, 20.12.2013). Работа поддержана ГРАНТОМ Российского научного фонда № 14-15-00809.

Апробация работы проведена на межкафедральном совещании кафедр неврологии лечебного факультета им. профессора В.П. Первушина, неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 2-й Международной конференции "Качественное использование лекарств и фармаконадзор" (Казань, 2010г.), на

V и VI Всероссийских диабетологических конгрессах (Москва, 2010 и 2013), на I и II научно-практических конференциях эндокринологов УФО (Екатеринбург, 2011 и 2012), на Всероссийском международном конгрессе «Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины» (С-Пб., 2012г.), на краевых эндокринологических научно –практических конференциях (Пермь, 2010, 2013, 2014, 2015 гг.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение - способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517, 20.12.2013).

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 158 страниц машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 240 наименований работ, в том числе 70 отечественных и 170 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована – 48 таблицами, 12 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика собственных наблюдений и методы обследования пациентов

Проведено открытое проспективное исследование с включением 66 больных с диабетической полинейропатией и различными гликемическими состояниями, которые находились на амбулаторном лечении в лечебно-диагностическом отделении медицинского центра «Философия красоты и здоровья» г. Перми.

Критерии включения в исследование: возраст от 46 до 72 лет; наличие гипергликемии; отсутствие клинических проявлений, характерных для ДПН; выявление чувствительных нарушений при проведении количественного сенсорного тестирования; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие органических неврологических расстройств; наличие когнитивных нарушений (27 и более баллов по шкале когнитивного статуса MMSE); соматические заболевания в стадии декомпенсации; психические заболевания; прием ноотропов, транквилизаторов, антидепрессантов во время исследования или за 4 недели до исследования; наличие противопоказаний к назначению октолипена.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. После исследования углеводного обмена и проведения количественного сенсорного тестирования больные разделены на группы. Первую группу составил 51 больной с сахарным диабетом 2 типа, вторую группу – 15 пациентов с нарушением

толерантности к глюкозе. Группа сравнения состояла из 20 человек с нормогликемией. Все пациенты 1 и 2 групп на фоне комплексной терапии получали препарат альфа-липоевой кислоты (октолипен) 600мг/сут. в течение 3 месяцев.

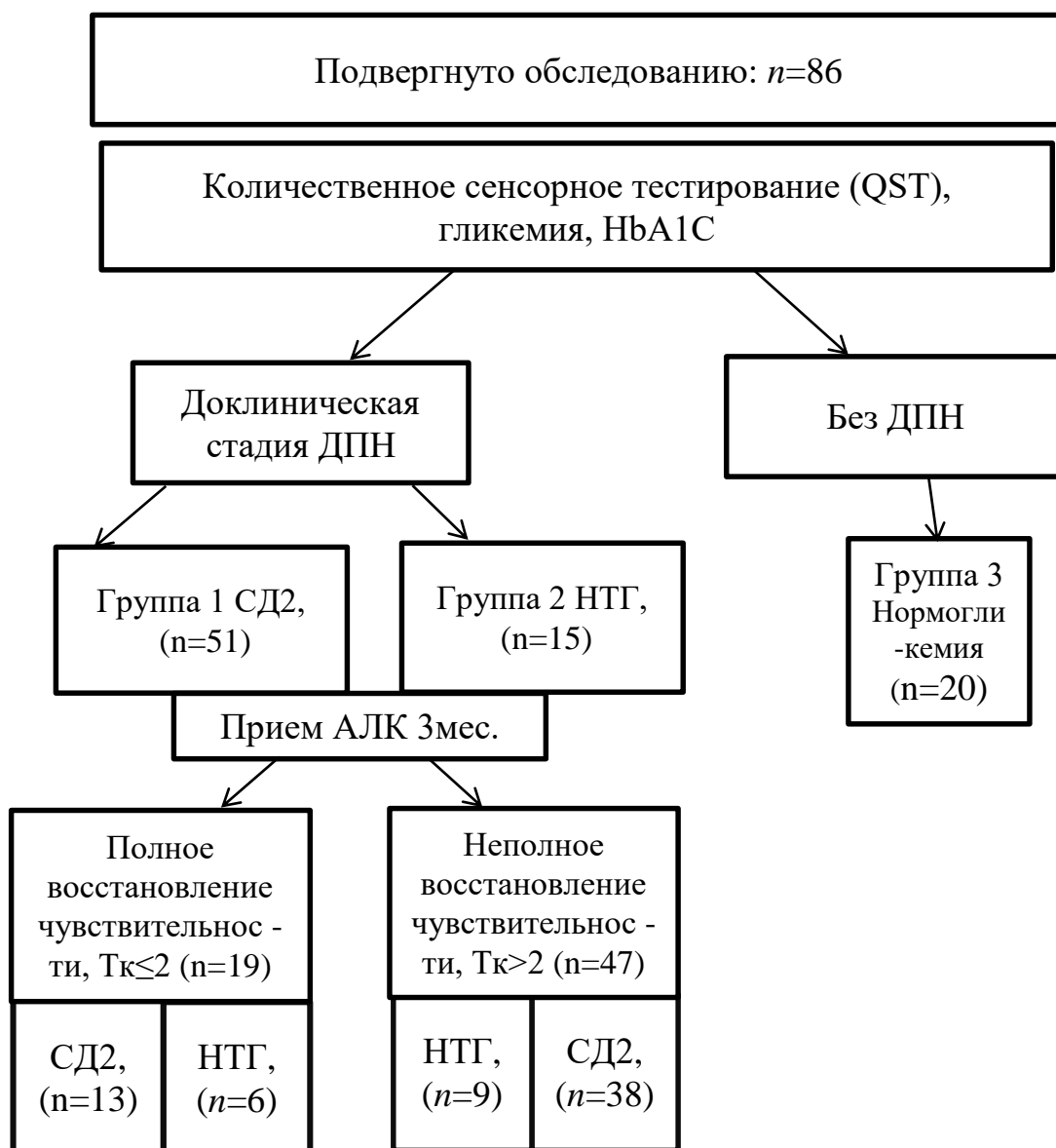


Рис.1. Дизайн исследования

Обследование и лечение пациентов проводилось в условиях лечебно-диагностического отделения медицинского центра «Философия красоты и здоровья». Клиническое обследование пациентов включало: анализ анамнестических данных и жалоб, оценивались неврологические нарушения. В числе обязательных был осмотр эндокринолога: больным осуществлялось измерение роста и веса, расчет индекса массы тела, измерение окружностей талии и бедер, определялся индекс абдоминального ожирения (ОТ/ОБ), проводилось измерение артериального давления.

Лабораторные исследования включали следующие параметры: глюкоза крови натощак и постпрандиальная, гликированный гемоглобин, липидный спектр (индекс атерогенности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды), С-реактивный белок, С-пептид и инсулин. Дополнительно проводили общие анализы крови и мочи, электрокардиографию.

Для определения инсулинорезистентности рассчитывался индекс НОМА-IR в малой модели гомеостаза (Homeostasis model assessment) по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. За норму принимается значение не более 2,77 (Matthews D.R. et al., 1985).

Всем пациентам (без установленного диагноза сахарный диабет 2 типа) с уровнем глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л проводился стандартный пероральный глюкозотолерантный тест. Микроальбуминурия определялась турбидиметрическим методом.

Оценка чувствительных нарушений проводилась по модифицированной шкале нейропатического дисфункционального счета и по количественному сенсорному тестированию (QST) на аппарате TSA-II.

Нами предложен температурный коэффициент стопы (T_k), как отношение произведений разницы восприятия тепла и холода в разных зонах стоп у исследуемых пациентов к аналогичным данным здоровых людей. Патент на изобретение: способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517, 20.12.2013).

Оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов с НТГ осуществлялась методом вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении контралатеральной конечности с помощью сертифицированного прибора «Микротест» (Подтаев С. Ю. и соавт., 2009).

В течение 3 месяцев 66 пациентам с различными нарушениями углеводного обмена в комплекс стандартной терапии включался препарат альфа-липоевой кислоты (октолипен) в дозе 600мг/сут. После чего повторно проводилось количественное сенсорное тестирование и были выделены подгруппы с полным и неполным восстановлением чувствительности по предложенному нами параметру – температурному коэффициенту стопы. При значениях T_k меньше или равным 2, восстановление считалось полным. Для объективной оценки проводимой терапии повторно осуществлялись: контроль неврологического и эндокринологического статуса и метаболических параметров.

Статистическая обработка материалов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «Microsoft Excel 2010», «STATISTICA 10.0».

Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовались среднее арифметическое (M) и ошибка среднего (m); при ненормальном распределении - медиана (Me) и доверительный интервал [25%;75%]. Сравнение двух несвязанных между собой групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием U – критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия групп на уровне значимости менее 5% ($p \leq 0,05$). Связь признаков оценивалась при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки прогнозирования развития диабета у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, использовался множественный линейный дискриминантный анализ Фишера и ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По полу, возрасту, индексу массы тела группы были сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов 1, 2 и 3 групп по основным параметрам, (Mann-Whitney U Test), ($M \pm m$)

Основные клинические характеристики	1 группа (n=51)	2 группа (n=15)	3 группа (n=20)	p1-2*	p2-3*	p1-3*
Пол (жен), %	73	80	85	0,584	0,698	0,284
Возраст, лет	58,7±0,9	56,9±1,5	56,9±1,2	0,404	1,0	0,404
Длительность заболевания, лет	3,3±0,28	1,7±0,26	0	0,000	0,000	0,000
HbA1c, %	8,15±0,26	5,9±0,1	4,96±0,09	0,000	0,000	0,000
ИМТ, кг/м ²	30±0,72	29±1,28	30±0,33	0,988	0,730	0,442
ОТ/ОБ	0,9±0,009	0,9±0,02	0,9±0,02	0,387	0,633	0,109
MMSE, балл	28,3±0,1	28,6±0,2	28,5±0,2	0,316	0,856	0,343

По половому составу во всех группах преобладали женщины. Средний возраст пациентов на момент обследования составил $58,7 \pm 7,36$ лет – для женщин, $56,9 \pm 7,15$ лет – для мужчин. Пациенты трех групп достоверно отличались по данным гликемии, только в 1 группе имелись микрососудистые осложнения – по типу непролиферативной диабетической ретинопатии у 5 больных.

Пациенты с гипергликемией предъявляли достаточно жалоб, их количество практически в 2 раза превосходило таковое у испытуемых с нормогликемией (Таблица 2).

Таблица 2

Представленность жалоб пациентов первой и второй групп

Жалобы	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=20)
Головокружение несистемного характера	30 (59%)	8 (53%)	5 (25%)
Периодические головные боли	51 (100%)	14 (93%)	10 (50%)
Повышенная утомляемость	10 (20%)	2 (13%)	2 (10%)
Отвлекаемость	18 (35%)	2 (13%)	2 (10%)
Колебания настроения	17(33%)	3 (20%)	3 (14%)
Метеозависимость	15 (29%)	4 (27%)	3 (14%)
Нарушение сна	13 (26%)	2 (13%)	2 (10%)

У пациентов с гипергликемией отмечались головокружения, возникающие при перемене положения тела; головные боли давящего, сжимающего характера, связанные с психоэмоциональной нагрузкой и перенапряжением; рассеянность и невнимательность, раздражительность и колебания настроения, снижение работоспособности, повышенная утомляемость.

Всем испытуемым 1,2 и 3 групп проводилось количественное сенсорное тестирование. На рисунке 2 представлены отклонения в значениях показателей чувствительности пациентов 1 и 2 группы от нормы, у пациентов без полинейропатии значения чувствительности приняты за нулевую отметку. Показатели температурной чувствительности в 1 группе больных достоверно отличались от нормогликемической группы по параметрам: порога

возникновения холодого ощущения на $5,2^{\circ}\text{C}$ ($p_{1-3}=0,000$); порога возникновения теплого ощущения на $7,3^{\circ}\text{C}$ ($p_{1-3}=0,000$); порога возникновения боли, индуцированной холодом на $5,2^{\circ}\text{C}$ ($p_{1-3}=0,003$); параметрам порога возникновения боли, индуцированной теплом на $4,3^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,000$). У больных 2 группы пациентов показатели достоверно отличались от нормогликемической группы по параметрам: порога возникновения холодого ощущения на $2,8^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,000$); порога возникновения теплого ощущения на $5,7^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,000$); порога возникновения боли, индуцированной теплом на $3,5^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,004$). Во 2 группе показатели чувствительности были значительно лучше, чем в 1 группе и достоверно отличались по следующим параметрам: порога возникновения холодого ощущения ($p_{1-2}=0,000$); порога возникновения теплого ощущения ($p_{1-2}=0,000$); порога возникновения боли, индуцированной теплом ($p_{1-2}=0,004$) (таблица 3).

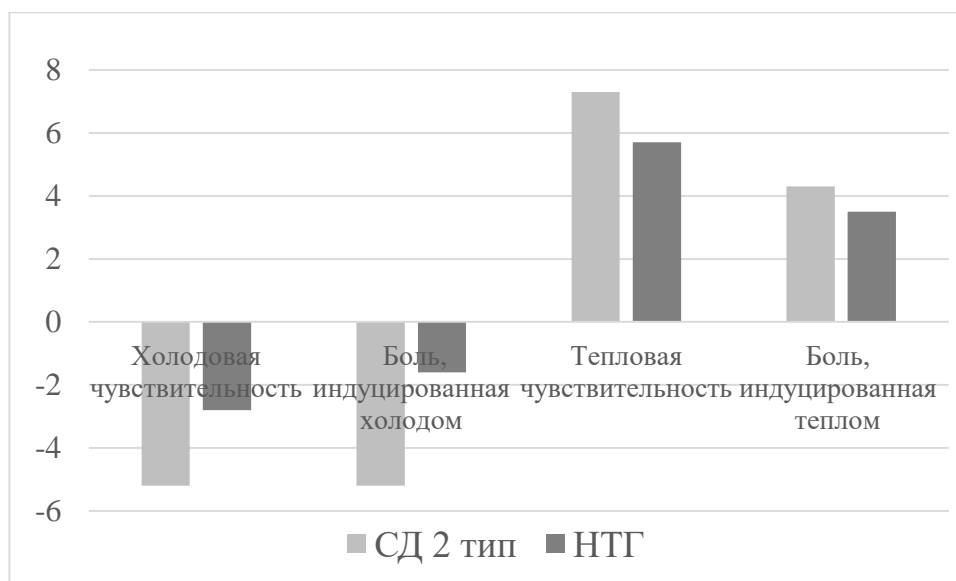


Рис.2. Отклонение медианы показателей температурной чувствительности пациентов с СД2 типа и НТГ от значений здоровых лиц, (Me)°C

У больных 2 группы значения температуры восприятия боли, индуцированной теплом, приближаются к аналогичным значениям у больных с СД2 типа, а показатели боли, индуцированной холодом— к показателям здоровых лиц. У здоровых лиц порог боли, индуцированной теплом на том уровне, где пациенты с СД2 типа начинают ощущать тепло. Порог восприятия боли, индуцированной холодом здоровых лиц соответствует значениям порога возникновения холодной чувствительности при СД2 типа (рисунок 2, таблица 3).

Таблица 3

Показатели поверхностной чувствительности
пациентов 1,2 и 3 групп, Mann-Whitney U Test, (*Me* [25, 75])

Показатели	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=20)	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °С	24,1 [21,9; 25,5]	25,3 [23,1; 26,6]	28,1 [27,3; 29,2]	<i>p</i> 1-2=0,007 <i>p</i> 2-3=0,000 <i>p</i> 1-3=0,000
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	18,1 [11,6; 22,5]	22,0 [16,6; 23,5]	23,9 [21,5; 24,6]	<i>p</i> 1-2=0,119 <i>p</i> 2-3=0,122 <i>p</i> 1-3=0,003
порог возникновения теплого ощущения, °С	44,6 [41,7; 46,6]	42,4 [41,9; 45,5]	37,4 [36,4; 38,4]	<i>p</i> 1-2=0,084 <i>p</i> 2-3=0,000 <i>p</i> 1-3=0,000
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,7 [48,6; 50,0]	48,6 [46,7; 50,0]	46,0 [40,9; 47,4]	<i>p</i> 1-2=0,180 <i>p</i> 2-3=0,004 <i>p</i> 1-3=0,000
Тк, балл	21,2 [8,1; 37,7]	11,4 [4,6; 19,1]	0,9 [0,3; 1,6]	<i>p</i> 1-2=0,012 <i>p</i> 2-3=0,000 <i>p</i> 1-3=0,000

Нами проведена оценка метаболических показателей у пациентов 1 и 2 групп. При сравнении исходных параметров при СД2 типа и НТГ показатели тощаковой гликемии ($7,9 \pm 0,23$ ммоль/л против $5,7 \pm 0,15$ ммоль/л, $p=0,000001$), HbA1C ($8,15 \pm 0,26\%$ против $5,9 \pm 0,1\%$, $p=0,000002$), параметры инсулина ($108,15 \pm 7,9$ пмоль/л против $62,1 \pm 10,2$ пмоль/л, $p=0,009$) и С-реактивного белка ($4,4 \pm 0,56$ мг/л против $0,5 \pm 0,22$ мг/л, $p=0,000002$) в 1 группе были достоверно выше, чем во 2 группе ($p < 0,050$). Также достоверные различия отмечались при анализе атерогенных фракций липидного спектра: ЛПОНП ($1,24 \pm 0,17$ ммоль/л против $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л, $p=0,040$) и ТГ ($2,63 \pm 0,36$ ммоль/л против $1,4 \pm 0,15$ ммоль/л, $p=0,0009$), в отношении индекса НОМА-IR ($6,65 \pm 0,53$ против $2,63 \pm 0,39$, $p=0,0000$). По другим метаболическим параметрам достоверных различий не выявлено.

Нами проведен сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов СД 2 типа, в зависимости от степени компенсации гликированного гемоглобина, эти подгруппы достоверно отличались ($p \leq 0,050$) по показателям гликемической триады (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, HbA1C). По остальным гормональным и метаболическим параметрам больные 1 группы не отличались.

Нами определены корреляционные взаимосвязи параметров чувствительности и лабораторных показателей у больных 1и 2 групп. У пациентов с СД2 типа выявлена прямая взаимосвязь показателей порога

восприятия холода и липопротеидов высокой плотности ($r=0,313$; $p=0,025$). Определены взаимосвязи в 1 группе между показателями С-реактивного белка и окружности талии ($r = 0,306$, $p = 0,03$), С-реактивного белка и индекса массы тела ($r = 0,454$, $p = 0,0008$), микроальбуминурии и липопротеидов высокой плотности ($r = -0,322$, $p = 0,02$). Уровень тощаковой гликемии находится в прямой связи с параметрами систолического и диастолического давления ($r = 0,310$, $p = 0,03$; $r = 0,303$, $p = 0,03$; соответственно).

У пациентов с НТГ выявлена прямая взаимосвязь порога восприятия боли, индуцированной теплом и длительности НТГ ($r=0,535$; $p=0,039$).

Существует мнение о зависимости показателей количественного сенсорного тестирования от уровня гликированного гемоглобина (Quan D., 2010). Однако, по нашим данным, подгруппы больных, достигнувшие целевых уровней гликированного гемоглобина и не достигнувшие, достоверно не различались по показателям чувствительности, по модифицированной шкале нейропатического дисфункционального счета и данным количественного сенсорного тестирования.

Изменение чувствительности в состоянии гипергликемии сопровождалось эндотелиальной дисфункцией. Холодовая проба приводит к активации симпатической нервной системы, следствием чего является вазоконстрикция, что сопровождается уменьшением амплитуд колебаний кожной температуры. После окончания холодого воздействия в норме происходит их восстановление с адекватным увеличением амплитуд колебаний. У пациентов с НТГ удлиняется вазоконстрикция и отсутствует восстановление амплитуд колебаний кожной температуры. У пациентов с гипергликемией индекс постхолодовой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне частот имеет высокие значения, что расценивается, как нарушение вазодилаторных механизмов при эндотелиальной дисфункции (Смирнова Е.Н. и соавт., 2014).

Нами проведен корреляционный анализ, найдены прямые взаимосвязи между параметрами T_k стопы и индексом вазоконстрикции и индексом раннего восстановления. Нами также выявлена прямая корреляция между индексом вазоконстрикции и порогом восприятия боли, индуцированной теплом ($r=0,699$; $p=0,004$), то есть снижение тепловой чувствительности связано с нарушением вазодилатации.

Показатели С-реактивного белка, общего холестерина и инсулина имеют положительную связь, а значения липопротеидов высокой плотности - отрицательную с параметрами индекса вазоконстрикции. Значения индекса постхолодового восстановления находятся в прямой связи с данными постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина.

В комплексное лечение больных с гипергликемией был включен отечественный препарат альфа-липоевой кислоты (октолипен) 600мг/сут. Эффективность комплексного лечения пациентов с гипергликемией и

доклинической диабетической полинейропатией оценена через 3 месяца. Побочными действиями отечественного препарата АЛК в 50% наблюдений явилась изжога, однако, она не была значительной и больные продолжали прием препарата. Пациенты были удовлетворены проведенным курсом терапии, так как повышалась работоспособность, уменьшались дозы сахароснижающих препаратов.

У пациентов с СД2 типа и НТГ произошло улучшение чувствительности и благоприятные изменения метаболических параметров. Полного восстановления чувствительности в 1 группе по температурному коэффициенту достиг каждый четвертый, а во 2 группе – каждый второй пациент.

В 1 группе в динамике показатели порога восприятия холода улучшились на 12%, порога восприятия тепла на 5%, порога восприятия боли, индуцированной холодом на 17%, порог восприятия вибрации улучшился на 40%, показатели порога восприятия боли, индуцированной теплом не изменились. Полное восстановление чувствительности произошло после лечения у 13 больных.

В 1 группе произошло достоверное снижение инсулинрезистентности - уровень инсулина уменьшился на 23%, С-пептида – на 15%, С-реактивного белка снизился в среднем на 34%, исчезла микроальбуминурия (рисунок 3). Большая часть пациентов с СД2 типа (69%) достигла целевых значений $HbA1C \leq 7\%$, остальные же улучшили свои результаты гликированного гемоглобина без изменений гипогликемической терапии.

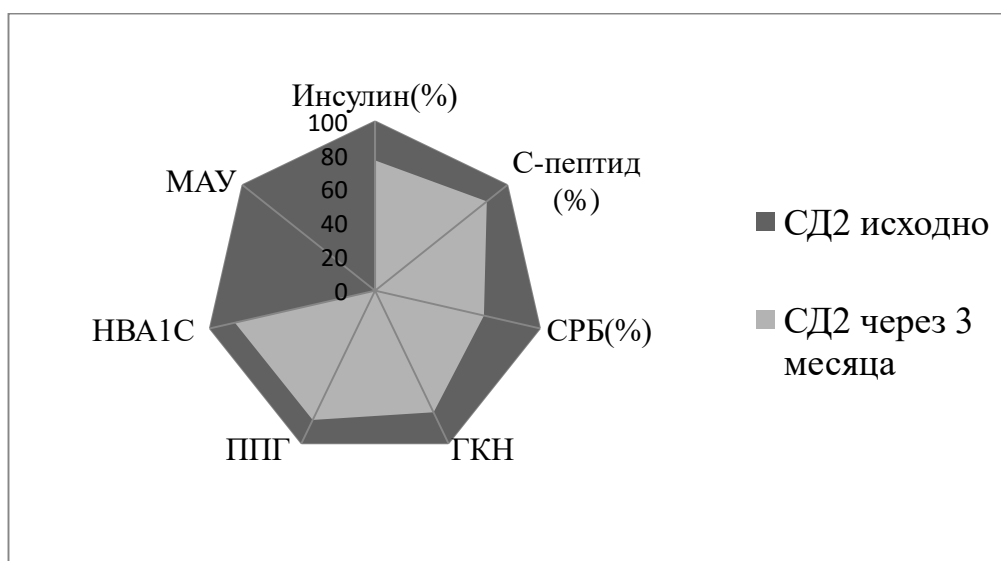


Рис. 3. Динамика лабораторных параметров при СД 2 типа, достоверно изменившихся на фоне комплексного лечения за 3 мес. ($p \leq 0,05$)

Сравнение медиан показателей чувствительности
В 1 группе через 3 месяца, в зависимости
от достижения значений Тк, (Ме [25; 75])

Показатель	полное восстановление, (n=13)	неполное восстановление, (n=38)	p*
порог восприятия холодового ощущения, °С	28,3 [27,6; 28,5]	25,8 [23,7; 27,2]	0,0000
порог восприятия боли, индуцированной холодом, °С	21,2 [20,7; 23,5]	20,2 [16,4; 22,8]	0,251
порог восприятия теплового ощущения, °С	38,7 [37,4; 38,95]	43,2 [41,0; 45,9]	0,0000
порог восприятия боли, индуцированной теплом, °С	48,3 [46,5; 48,9]	49,3 [47,2; 49,9]	0,019
Тк, балл	1,2 [0,9; 1,4]	9,0 [4,9; 21,9]	0,0000

Примечание: * - приведены значения p для U критерия Манна-Уитни, статистическая значимость результатов при $p \leq 0,05$

При сравнении медиан показателей чувствительности при СД2 типа через 3 месяца врачебного наблюдения группа эффективного лечения достоверно отличалась от подгруппы с неполным восстановлением по показателям холодовой чувствительности, тепловой чувствительности, тепловой боли и расчетному температурному коэффициенту стопы (Тк) ($p < 0,05$) (таблица 4).

Исходная оценка лабораторных параметров пациентов с СД2 типа восстановившие чувствительность и не восстановившие ее, достоверно не различались.

Различия в 1 группе выявлялись в отношении исходных порогов холодовой и тепловой чувствительности, показателя температуры порога тепловой боли и Тк стопы. Что позволило им через 3 месяца лечения достичь результатов, приближенных к показателям здоровых лиц.

Сравнение значений показателей чувствительности через 3 месяца у больных с НТГ выявило достоверные отличия по поргам восприятия холода, тепла и температурному коэффициенту стопы (таблица 5).

Сравнение медиан показателей чувствительности
во 2 группе через 3 месяца, в зависимости от
уровня восстановления чувствительности, (*Me* [25; 75])

Показатели	2 группа полное восстановление (<i>n</i> =6)	2 группа неполное восстановление (<i>n</i> =9)	<i>p</i> *
порог восприятия холодового ощущения, °С	28,3 [27,9; 29,85]	26,5 [24,9; 27,95]	0,036
порог восприятия боли, индуцированной холодом, °С	21,6 [8,9; 25,8]	22,9 [15,9; 25,6]	1,000
порог восприятия теплового ощущения, °С	39,2 [38,2; 40,1]	43,2 [42,5; 44,2]	0,008
порог восприятия боли, индуцированной теплом, °С	47,0 [45,3; 49,4]	48,8 [48,0; 49,25]	0,388
Тк, балл	1,2 [1,0; 1,7]	7,0 [4,9; 7,8]	0,0004

Примечание: здесь и далее - Тк – температурный коэффициент стопы; * - приведены значения *p* для U критерия Манна-Уитни, статистическая значимость результатов при $p \leq 0,05$

Мы сравнили исходные данные пациентов, которые различались по эффективности лечения. При нарушении толерантности к глюкозе подгруппы с полным и неполным восстановлением чувствительности по лабораторным параметрам не различались. Но длительность предиабета была меньше в группе эффективного лечения ($0,97 \pm 0,239$ лет и $2,17 \pm 0,312$ лет), ($p=0,018$). Подгруппа полного восстановления чувствительности отличалась исходно лучшими параметрами порога восприятия холода, тепла и рассчитанному температурному коэффициенту стопы (Тк) ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6

Сравнение исходных медиан показателей чувствительности
В 1 группе, в зависимости от значений Тк, (Ме [25; 75])

Показатели	полное восстановление, (n=13)	неполное восстановление, (n=38)	p*
порог восприятия холодового ощущения, °С	25,5[24,8;25,8]	22,8[21,8;24,5]	0,002
порог восприятия боли, индуцированной холодом, °С	18,5[14,3;23,7]	18,0[11,6;22,4]	0,631
порог восприятия теплого ощущения, °С	41,2[40,4;43,2]	45,8[44,0;47,5]	0,00002
порог восприятия боли, индуцированной теплом, °С	48,4[48,1;49,3]	49,9[49,1;50,0]	0,008
Тк, балл	5,7 [4,1; 9,0]	30,7[12,9;44,2]	0,00002

Примечание: * - приведены значения p для U критерия Манна-Уитни, статистическая значимость результатов при $p \leq 0,05$

Следует отметить, что в динамике через 3 месяца комплексного лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа улучшился гликемический профиль, снизилась инсулинрезистентность, улучшилась липидограмма. У пациентов с НТГ достоверно значимых изменений в метаболическом профиле не отмечено, что, очевидно, связано с отсутствием у исходных выраженных отклонений. Изменения в метаболическом статусе при СД2 типа сопровождались улучшением поверхностной чувствительности.

Применение методики количественного сенсорного тестирования выявляет отклонения в температурной чувствительности у пациентов без клинических проявлений диабетической полинейропатии. Нарушения температурной чувствительности отмечаются не только у больных сахарным диабетом 2 типа, но и на стадии нарушения толерантности к глюкозе и могут быть восстановлены примерно у половины больных при комплексной терапии с применением альфа-липоевой кислоты в течение 3 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Изменения температурной чувствительности в доклиническую стадию полинейропатии выявляются с помощью количественного сенсорного тестирования уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе и прогрессируют у больных с сахарным диабетом 2 типа. Эти изменения характеризуются повышением порога восприятия холодových и тепловых ощущений и порога боли, индуцированной соответствующими температурными раздражителями.

2. Температура, при которой пациенты с сахарным диабетом 2 типа начинают чувствовать тепло или холод, соответствует у здоровых ощущениям боли, индуцированной температурным воздействием. У больных с нарушением толерантности к глюкозе доклиническая стадия полинейропатии проявляется изменением порога восприятия холодových и тепловых ощущений и боли, индуцированной теплом, аналогично диабетическим.

3. Доклинические отклонения периферической чувствительности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа зависят от степени инсулинорезистентности, уровня С-реактивного белка и липопротеидов высокой плотности, а у больных с нарушением толерантности к глюкозе – связаны с длительностью нарушения углеводного обмена.

4. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением вазодилатации, что коррелирует с увеличением порога восприятия тепловой чувствительности.

5. Применение отечественного препарата альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении больных с гипергликемией привело к улучшению показателей температурной чувствительности, вплоть до ее полного восстановления, в большей степени у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Положительная динамика параметров температурной чувствительности сопровождалась достоверным снижением инсулинорезистентности, микроальбуминурии, С-реактивного белка и гликемических показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Количественное сенсорное тестирование у пациентов с гипергликемией следует использовать для выявления доклинической диабетической нейропатии тонких волокон и мониторинга эффективности лечения.

2. Включение в комплексную терапию отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) в течение 3 месяцев у больных сахарным диабетом 2 типа приводит к улучшению параметров температурной чувствительности, снижению инсулинрезистентности, микроальбуминурии, С-реактивного белка.

3. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, с наличием чувствительных нарушений, постоянное врачебное наблюдение и назначение препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) снижает риск ее перехода в сахарный диабет 2 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аникеева О.Ю. Диагностика и лечение доклинической стадии диабетической полинейропатии / О. Ю. Аникеева, Е. Н. Смирнова // Военно-медицинский журнал. - 2010. - Т. 331, № 9. - С. 67-68. (из перечня ВАК)
2. Аникеева О.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения препарата октолипен у больных с субклинической диабетической полинейропатией/ О. Ю. Аникеева //Клиническая фармакология и терапия. -2010. -№6. -С.107-110. (из перечня ВАК)
3. Аникеева О.Ю. Возможность использования количественного сенсорного тестирования в уточнении степени нейропатии у пациентов с метаболическим синдромом/ О. Ю. Аникеева //Врач-аспирант. – 2013. - №6(61) - С.77- 83. (из перечня ВАК)
4. Аникеева О.Ю. Возможности ранней диагностики нейропатии с использованием количественного сенсорного тестирования и кардиоинтервалографии у пациентов с метаболическим синдромом / О. Ю. Аникеева, Е. А. Лоран, Е. Н. Смирнова // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 7. - С. 97-104. (из перечня ВАК)
5. Аникеева О.Ю. Анализ взаимосвязи субклинической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензии/ О. Ю. Аникеева // Материалы Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно-практической конференцией. –Тюмень, 2010. – С.19.
6. Аникеева О.Ю. Ранняя диагностика субклинической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с помощью нейросенсорного анализатора TSA-II / О. Ю. Аникеева // Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса. - Москва, 2010. – С.392-393.
7. Аникеева О.Ю. Диагностика и лечение доклинической стадии диабетической полинейропатии / О. Ю. Аникеева //Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2010. -№3. – С.20-24.
8. Аникеева О.Ю. Результаты применения препарата октолипен у больных с субклинической диабетической полинейропатией/ О. Ю. Аникеева // Материалы XVIIIроссийского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2011. – С.573.
9. Аникеева О.Ю. Результаты применения альфа-липоевой кислоты у больных с субклинической диабетической полинейропатией/ О. Ю. Аникеева, Е. Н. Смирнова // Материалы I научно-практической конференции эндокринологов Уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии». – Екатеринбург, 2011. - С. 10-11.

10. Аникеева О.Ю. Изменение эндотелиальной функции – как раннее проявление гипергликемии/ Смирнова Е.Н., Жукова Е.А., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Аникеева О.Ю. //Материалы I научно-практической конференции эндокринологов Уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии»– Екатеринбург, 2011. - С. 64-65.
11. Аникеева О.Ю. Результаты сравнительного анализа показателей количественного сенсорного тестирования у пациентов с метаболическим синдромом при подозрении на наличие диабетической полинейропатии /Аникеева О.Ю. // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Развитие творческого наследия С.П. Боткина в отечественной медицине XXI века», посвященного 180-летию выдающегося русского врача-терапевта. - Санкт-Петербург, 2012. –С.37.
12. Аникеева О.Ю. Особенности диабетической полинейропатии при метаболическом синдроме/Аникеева О.Ю. // Материалы II научно-практической конференции эндокринологов Уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии». – Екатеринбург, 2012. – С.13-14.
13. Аникеева О.Ю. Сравнение показателей количественного сенсорного тестирования при метаболическом синдроме/Аникеева О.Ю. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению». - Томск, 2012. – С.9.
14. Аникеева О.Ю. Ранняя диагностика нейропатии тонких волокон у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе /Аникеева О.Ю.// Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса. - Москва, 2013. –С.200.
15. Аникеева О.Ю. Оценка риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе /Аникеева О.Ю.// Евразийский союз ученых - 2014. - №4. - С.11-13.
16. Аникеева О.Ю. Результаты динамического наблюдения за пациентами с дистальной доклинической полинейропатией при тщательном врачебном контроле /Аникеева О.Ю., Смирнова Е.Н. // Теория и практика актуальных исследований: Материалы XI Международной научно-практической конференции. – Краснодар, 2016. - С.101-112.

Патент на изобретение: Способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом. / Гневашева И.Ю., Смирнова Е.Н., Аникеева О.Ю. // РФ патент, №2501517, 20.12.2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	-артериальная гипертония
АД	-артериальное давление
ВЧ	-порог восприятия вибрации
ГКН	-глюкоза крови натощак
ДАД	-диастолическое артериальное давление
ДПН	-диабетическая полинейропатия
ИА	-индекс атерогенности
ИМТ	-индекс массы тела
ЛПВП	-липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	-липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	-липопротеиды очень низкой плотности
М	- среднее арифметическое
Me	-медиана
НДСм	-модифицированная шкала нейропатического дисфункционального счета
НТГ	-нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	-окружность талии
ОТ/ОБ	-индекс абдоминального ожирения
ОХС	-общий холестерин
ППГ	-постпрандиальная гликемия
САД	-систолическое артериальное давление
СД2	-сахарный диабет 2 типа
ТБ	-порог восприятия боли, индуцированной теплом
ТГ	-триглицериды
Тк	-температурный коэффициент стопы
ТЧ	-порог восприятия теплового ощущения
ХБ	-порог восприятия боли, индуцированной холодом
ХЧ	-порог восприятия холодового ощущения
СРБ	-С-реактивный белок
HbA1C	-гликированный гемоглобин
QST	-количественное сенсорное тестирование

АНИКЕЕВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСЕНСОРНЫХ И МИКРОСОСУДИСТЫХ
НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ**

14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать

Тираж 100 экз. Усл. печ. л. 1

Формат 60×80/16. Набор компьютерный. Заказ № /2016.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в типографии «Книжный формат»

Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.

Тел.: (342) 219-80-33